Aus der II. Medizinischen Klinik der Charité zu Berlin.
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kraus.

Über die Wirkung von Cholin, Pilocarpin und Ergotamin auf den Blutzucker beim normalen und beim splanchnicotomierten Kaninchen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

Vorgelegt von

Bezalel Farber

aus Krakiai (Litauen)

Tag der Promotion: 20. Januar 1926

Dekan: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider
Referent: Priv.-Doz. Dr. Dresel
Korreferent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kaus

Sonderabdruck
aus „Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin", Band 49, Heft 4/6

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin

135

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Seit den Versuchen von *Claude Bernard* und von *Eckhard* über den Zuckerstich in die Medulla kennen wir den engen Zusammenhang, der zwischen vegetativem Nervensystem und Zuckerstoffwechsel im Körper besteht. Der Reiz, der beim Zuckerstich entsteht, gelangt durch das Rückenmark und den Grenzstrang des Sympathicus in der Bahn der Nervi splanchnici zur Peripherie und gibt dort den Impuls zum Glykogenabbau. Daher bleibt nach der Durchschneidung der Splanchnici die Zuckervermehrung nach der Piqûre aus.

Daß der Zuckerstoffwechsel von vegetativen Hirnzentren beherrscht und auf dem Wege der antagonistisch wirkenden sympathischen und parasympathischen Nervenbahnen reguliert und beeinflußt wird, haben die Untersuchungen von *Brugsch*, *Dresel* und *Lewy* über die feinere Lokalisation des Zuckerstichs ergeben.

Diese Autoren fanden, daß nur eine begrenzte Zellgruppe im dorsalen Vaguskern der Medulla für die *Cl. Bernard*sche Piqûreglykämie verantwortlich zu machen ist. Wird der Stich in den vorderen, mehr cranial gelegenen Teil des erwähnten Kerns geführt, so erzeugt er eine Herabsetzung des Blutzuckers, also eine Hypoglykämie. Mithin liegen im Vaguskern dicht nebeneinander zwei nervöse Zentren, die in ihrer Wirkung auf den Zuckerspiegel des Blutes entgegengesetzt gerichtet sind.

Aschner fand, daß auch durch Reizung der Zwischenhirnbasis eine Glykosurie erzielt werden kann („Hypothalamuszuckerstich"). *Brugsch*, *Dresel* und *Lewy* schließen aus der retrograden Degeneration, die nach Verletzung des vegetativen Oblongatakerns in bestimmten Ganglienzellen des Zwischenhirns auftritt, daß das Zuckerzentrum des Zwischenhirns im Nucleus periventricularis zu finden sei. Nach *Dresel* und *Lewy* ist diesen Zuckerzentren noch ein höheres Regulationszentrum, das im Globus pallidus gelegen ist, übergeordnet. Für diese Annahme sprechen die Degenerationserscheinungen, die sie im Globus pallidus bei Diabetikern fanden. Von diesem Regulationszentrum aus gehen die Impulse zu den niederen Zuckerzentren, und von diesen wird vermittels der entgegengesetzt wirkenden vegetativen Nerven das Zuckerniveau im Blute und den Geweben

auf einer annähernd bestimmten Höhe gehalten. Treten größere Schwankungen im Zuckergehalt auf, so werden sie je nach Bedarf auf sympathischem oder parasympathischem Wege wieder zum Ausgleich gebracht. In ihren Untersuchungen bezüglich der Frage, auf welchem Wege die Hypoglykämie zustande kommt, lenkten *Brugsch*, *Dresel* und *Lewy* ihre Aufmerksamkeit auf das Pankreas. Durch die Entdeckung des Pankreasdiabetes beim Hunde durch *Mering* und *Minkowski* ist die wichtige Rolle dieser Drüse für den Zuckerstoffwechsel erkannt worden. Das innere Sekret des Pankreas setzt den Blutzucker herab. *Zuelzer* wies zuerst auf den Gegensatz, der zwischen Nebennieren- und Pankreassaft besteht, hin. Er injizierte einem Kaninchen 1 ccm Adrenalin und erhielt eine erhebliche Glykosurie; injizierte er aber zu gleicher Zeit 2 ccm Pankreasextrakt, so war kein Zucker im Urin nachzuweisen.

Dresel und *Peiper* haben gefunden daß nach Zusatz von Pankreasextrakt zu einer adrenalinhaltigen Durchspülungsflüssigkeit die Ausschüttung des Glykogens in der überlebenden Hundeleber gehemmt wird. Sie folgern aus dieser Tatsache, „... daß der Pankreasextrakt auf die zuckermobilisierende Adrenalinwirkung in der Leber einen hemmenden Einfluß ausübt".

Auf Grund dieser Ergebnisse über die Rolle des Pankreas im Zuckerstoffwechsel schien es wahrscheinlich zu sein, daß diejenige Zellgruppe im vordersten Teile des Oblongatakerns, von der aus durch Stich eine Hypoglykämie hervorzurufen ist, den Ursprung der Neuronen für das Pankreas darstellt. Diese Vermutung wurde durch die Untersuchungen von *Brugsch*, *Dresel* und *Lewy* bestätigt. Sie haben bei Hunden den größten Teil des Pankreas entfernt, und es konnte später in den Horizontalschnitten des Nachhirns nachgewiesen werden, daß sich Zellen im vordersten, dorsalsten Teile des vegetativen Oblongatakerns in retrograder Degeneration befanden.

Aschner und *de Corral* gingen der Frage nach, ob die innere Pankreassekretion, ebenso wie es für die Nebennieren von ihnen nachgewiesen wurde, unter dem Einfluß des vegetativen Nervensystems steht. Zu diesem Zweck hat *Ascher* die peripheren Enden der Nn. vagi unterhalb des Abganges der Herzfasern und nach vollkommener Zerstörung der Nervenäste, die zur Leber abgehen, elektrisch gereizt. Dabei gingen sie von folgender Überlegung aus: Da die Verminderung der Pankreassekretion z. B. nach Entfernung eines Drüsenteiles einen Zuckeranstieg hervorruft, so müßte die Erregung der innersekretorischen Tätigkeit ein Absinken des Blutzuckers zur Folge haben. Sie kommen zu folgendem Ergebnis: „In den Nn. vagi des Hundes befinden sich erregende Nervenfasern für die innere Sekretion des Pankreas. Ihre Existenz wird durch die Tatsache bewiesen, daß die elektrische Reizung der Vagi eine Verminderung des Blutzuckers hervorruft." Um den Einfluß der parasympathischen Nerven auf den Glykogenstoffwechsel der Leber klarzulegen, hat *Eiger* in sorgfältig ausgeführten Versuchen bei der Schildkröte den Vagus elektrisch gereizt. Diesen Reiz ließ er nur auf einen Teil der Leber einwirken. Es zeigte sich danach im gereitzen Leberteil eine Glykogenzunahme von 15%.

Durch diese Versuche ist also bestätigt worden, daß durch nervöse Reizung des Pankreas, sei es vom Vaguskern oder von Vagusnerven aus, ein Absinken des Blutzuckers erzielt werden kann.

Eine tiefere Einsicht und Erklärung für den Funktionsmechanismus der vegetativen Nerven gewährt uns die Theorie von *Kraus* und *Zondek*. Sie nehmen an, daß die Elektrolytverteilung in den Geweben für die Stoffwechselvorgänge im Körper von ausschlaggebender Bedeutung ist. Die Änderung der Elektrolytverteilung, der Ca- und K-Ionen ist in ihrer Wirkung der Reizung der vegetativen Nerven gleichzusetzen, und zwar derart, daß eine Calciumanreicherung

der Gewebe der Sympathicus-, eine Kaliumvermehrung der Vaguswirkung entspricht.

S. G. Zondek und *Benatt* untersuchten nun die *Wirkung der Elektrolyte in den Geweben auf den Zuckerstoffwechsel.* Um eine stärkere Beeinflussung des Leberglykogens zu erzielen, injizierten sie die Elektrolyte in Form von $CaCl_2$ und KCl direkt in die V. portae und bestimmten sodann den Zuckergehalt des Blutes, welches sie aus der V. hepatica entnahmen. Es erfolgte nach Ca-Injektion eine deutliche Hyperglykämie, während nach K meist eine — wenn auch keine starke — Senkung des Blutzuckers zustande kam. In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, auf die Beziehungen der vegetativen Nerven zur Alkaleszenz und Acidose der Gewebe einzugehen. *Kraus* und *Zondek* vertreten die Meinung, daß die H- und OH-Ionenverteilung an der Zellmembran in einem unmittelbaren Abhängigkeitsverhältnis zu den K- und Ca-Ionen steht, und zwar in folgender Weise: Calciumanreicherung bewirkt die Abdissoziation von H-Ionen, während Kaliumübergewicht die von OH-Ionen verursacht. Auf diese Weise kommt die Umladung an der Zellmembran zustande. Da aber — wie von den erwähnten Autoren nachgewiesen wurde — die Zuführung der Ca- und K-Ionen und ihre Verteilung an der Zellmembran eine Wirkung der vegetativen Nerven ist, so müssen auch die an der Zelle entstehende Acidose bzw. Alkalose von dem vegetativen Nervensystem abhängig sein, und zwar führt der Sympathicus, der in enger Beziehung zum Calcium steht, zur Acidose, der Vagus dagegen zur Alkalose.

Diese Auffassung ist vielleicht für das Verständnis des Mechanismus bei der Einwirkung der vegetativen Nerven auf den Zuckerstoffwechsel von Bedeutung. Bekanntlich haben *Elias* und seine Schüler das Verhältnis der Säure zum Kohlenhydratstoffwechsel eingehend untersucht. Nach Verabreichung von Säuren (HCl) und Glucose per os fand *Elias* eine Zuckeranreicherung im Blute, welche auf einer Ausschüttung des Leberglykogens beruht. Die Säure mobilisiert also das aufgespeicherte Glykogen und führt beim Kaninchen insbesondere nach gleichzeitiger Glucosedarreichung zu einer verstärkten und verlängerten alimentären Hyperglykämie. Diese Befunde wurden von *Bertram* an Hunden bestätigt. Auch die Adrenalinglykämie wird von einigen Autoren als Säureglykämie aufgefaßt. Als Erklärung dieser acidotischen Glykämie kommen nach *Bertram* zwei Möglichkeiten in Betracht. Entweder verhindert die Säure die normalerweise auftretende Verbrennung der Dextrose, oder aber sie hemmt den Aufbau von Glykogen in der Leber. Wie dem auch sei, jedenfalls liegt es nahe, anzunehmen, daß, im Gegensatz zur Acidose, die, wie oben geschildert, mit dem Sympathicus verbunden ist, die alkalotische Umstimmung, die vom Vagus aus geschieht, eine beschleunigte Zuckerverbrennung oder vermehrten Glykogenaufbau zur Folge hat und somit zur Hypoglykämie führen muß. Wir haben also in den Beziehungen der vegetativen Nerven zur Alkalose der Gewebe eine Erklärungsmöglichkeit für ihre antagonistische Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels

Wie bekannt, ist das von den Nebennieren gebildete Adrenalin ein auf das sympathische System spezifisch im Sinne einer Reizung wirkendes Mittel. *Eppinger* und *Heß* suchten nach einer entsprechenden, vom Körper gebildeten

Substanz auch für das parasympathische System, das in seiner Wirksamkeit dem Adrenalin grade entgegengesetzt gerichtet sein müßte. Das Vorhandensein und die Bildung eines solchen hypothetischen Körpers, den sie „Autonomin" nannten, scheint unentbehrlich zu sein für die dauernde Anregung der parasympathischen Funktionen, die den vom Adrenalin angeregten sympathischen entgegenwirken, um dadurch das nötige Gleichgewicht in den verschiedenen von den vegetativen Nerven beherrschten Lebensvorgängen aufrechtzuerhalten. Es ist auch möglich, daß verschiedene körpereigene Substanzen für die verschiedenen Abschnitte des parasympathischen Systems hierbei in Frage kommen.

Die Arbeiten von *Weiland* und *Le Heux* haben in Beantwortung dieser Frage die Aufmerksamkeit auf das vom überlebenden Darm ausgeschiedene *Cholin* gelenkt. *Weiland* ist es gelungen, aus verschiedenen Teilen des Magendarmkanals einen Extrakt zu gewinnen, der die peristaltischen Bewegungen des überlebenden Kaninchendünndarms beträchtlich zu verstärken und zu erregen imstande ist. Dieser Extrakt, der sowohl in der Mucosa und Submucosa, als auch in der Muscularis enthalten ist, äußert auch am Darm des intakten Tieres seine Wirksamkeit, erregt Peristaltik und führt zu Durchfällen und Speichelsekretion. *Le Heux* fand, daß nach der Behandlung dieses Extraktes mit Eisessig seine Wirksamkeit bis auf das 500fache zunimmt. *Le Heux* gelang es, den wirksamen Bestandteil des Dünndarmsekrets als Cholin festzustellen. Das Cholin, welches sich in freiem Zustande in der Darmwand befindet und bei der Organtätigkeit ausgeschieden wird, verursacht sowohl im intakten als auch im überlebenden Darm die automatischen peristatlischen Bewegungen. Nach den Untersuchungen von *Dale* wird die physiologische Wirksamkeit des Cholins durch Acetylieren beträchtlich gesteigert. *Dale* unterscheidet beim Cholin und seinen Estern 2 Wirkungstypen: 1. eine „Muscarinwirkung" und 2. eine „Nicotinwirkung". Die erste wird durch Atropin gehemmt. Das Cholin ruft die Wirkung des Parasympathicus hervor: es regt die Drüsentätigkeit stark an, erzeugt durch Erregung der Chorda tympani verstärkten Speichelfluß, steigert den Tonus der parasympathisch fördernd innervierten Muskulatur des Bronchialbaums, des Magendarmkanals, des Sphincter pupillae und der Muskeln von Blase und Uterus, ruft auch am Herzen die hemmende Wirkung der Vaguserregung hervor. So drängte sich die Annahme auf, daß wir im Cholin ein ebenbürtiges Analogon des Adrenalins vor uns haben. Diese Vermutung wurde von *Dresel* und anderen Autoren ausgesprochen. Nur die Wirkung des Cholins auf den Zuckerstoffwechsel ist nicht eindeutig. Den Befunden von *Gautrelet*, der von einer Hemmung der Adrenalinglykosurie beim Tier durch Cholin berichtete, wurde von *Frank* und *Isaak* widersprochen. Sie nahmen deshalb an, daß der weitgehende Antagonismus, der zwischen Cholin und Adrenalin besteht, sich nicht auf den Kohlenhydratstoffwechsel erstreckt. Als Erklärung nahmen sie an, daß es in der Leber keine autonomen Nerven gibt, auf die das Cholin einwirken könnte. Diese Annahme ist aber durch den anatomischen Nachweis dieser Nerven durch *L. R. Müller* und *Greving* widerlegt worden.

In den letzten Jahren sind von *Bornstein* und seiner Schule zahlreiche Arbeiten über die Wirkung von parasympathischen Mitteln auf den Zuckerstoffwechsel veröffentlicht worden. Sie haben ihre Versuche an Kaninchen und Hunden mit Cholin, Acetylcholin, Pilocarpin und Physostigmin angestellt. Während nach subcutaner Injektion kleiner Dosen dieser Mittel keine sichtbaren Veränderungen des Zuckerspiegels auftraten, erfolgte nach Injektion größerer Dosen ein deutlicher Zuckeranstieg. Die Erhöhung beginnt schon nach $^1/_4$—$^1/_2$ Std., erreicht innerhalb der ersten 2 Std. ihren Höhepunkt, um dann allmählich wieder abzusinken. Diese Glykämie kann durch Atropininjektion geschwächt oder auch

ganz aufgehoben werden und zeigt gegenüber der sympathischen Glykämie noch mehrfache Eigentümlichkeiten. *Bornstein* nannte sie zum Unterschiede von der Adrenalinglykämie die parasympathische Hyperglykämie.

Hornemann bestätigt die Angaben von *Bornstein* über das Auftreten einer Zuckererhöhung bei Hunden und Kaninchen nach subcutaner Pilocarpininjektion. Er fand, daß die Blutzuckersteigerung auch durch O_2-Zufuhr im Gegensatz zur toxischen Glykämie nicht verhindert wird. Bemerkenswert ist die Angabe, daß bei allen mit Pilocarpin behandelten Tieren eine Verminderung des Leberglykogens nachzuweisen war. „Der Glykogengehalt ging regelmäßig auf $^1/_4$—$^1/_2$ des Normaltieres zurück. Der Glykogenschwund ist ebenso groß wie bei den sympathisch wirkenden Giften, z. B. dem Adrenalin."

An der überlebenden Hundeleber macht Pilocarpin im Gegensatz zum Adrenalin selbst in großen Dosen keine Veränderung der Zuckerwerte; das beweist, daß es nicht an den peripheren Nervenendigungen angreift. Weitere Unterschiede zwischen der sympathisch und parasympathisch bedingten Hyperglykämie fanden *Bornstein* und *Müller* im Verhalten des respiratorischen Stoffwechsels. Während nach Adrenalin kein vermehrter respiratorischer Quotient zu beobachten ist, erfolgt nach Pilocarpin sofort eine Erhöhung des R. Q. als Zeichen einer vermehrten Zuckerverbrennung. *Bertram* will diese vermehrte Verbrennung nach Parasympathicusgiften durch den alkalotischen Zustand der Gewebe erklären, während die nach Adrenalin entstehende Acidose die Zuckerverbrennung hemmen soll. Daß die Pilocarpinglykämie nicht acidotischer Natur ist, hat *Torrez* zeigen können Er fand den CO_2-Gehalt des Blutes nach mittleren Pilocarpindosen zwar herabgesetzt, aber zugleich damit war immer auch die Harnacidität vermindert. Daher ist die Verminderung der CO_2-Kapazität nicht auf eine Acidose, sondern auf eine Akapnie zurückzuführen. Als Beweis für seine Annahme führt *Bertram* die Tatsache an, daß es ihm gelungen ist, nach vorheriger Säurezufuhr durch kleine Dosen von Acetylcholin und Pilocarpin, die sonst keine Veränderungen der Zuckerwerte verursachen, eine starke Hyperglykämie zu erzeugen. Daß der feinere Mechanismus bei der Zuckermobilisation durch parasympathische Gifte von demjenigen der sympathischen ganz verschieden ist, schließt *Bornstein* aus dem sonderbaren Befunde, daß bei gleichzeitiger Injektion von Adrenalin und Pilocarpin der Zuckeranstieg nicht vermehrt, sondern im Gegenteil noch gehemmt wird. Er nennt diese Erscheinung „dissimilatorische Umkehr" und folgert daraus, daß die Wirkungsweise der Sympathicus- und Parasympathicusgifte, die sich bei beiden in Zuckermobilisierung und Glykogenabbau äußert, doch eine grundsätzlich verschiedene ist, analog ihrem Verhalten bei der Speichelsekretion. Auch dort wirkt sowohl Vagus als auch Sympathicus fördernd auf die Sekretion ein, jedoch ist bei beiden die Art des ausgeschiedenen Speichels grundverschieden. *Bertram* sucht diese Hemmung durch die von Pilocarpin hervorgebrachte Alkalose der Gewebe zu erklären, welche zur schnelleren Verbrennung des Zuckers führt.

Diese Befunde von *Bornstein* und seinen Mitarbeitern scheinen befremdend, da wir doch vom Cholin und den anderen vaguserregenden Mitteln zu erwarten hätten, daß sie die innersekretorische Tätigkeit des Pankreas steigern und damit zur Hypoglykämie führen sollten. In diesem Sinne sprechen schließlich auch die Befunde von *Bornstein* und *Bertram*, wonach die Parasympathicusgifte Alkalose der Gewebe und folglich vermehrte Zuckerverbrennung bewirken, was ja zu einer Hypoglykämie führen müßte.

Auf Grund dieser Erwägungen lehnten *Dresel* und andere Autoren es ab, von einer parasympathischen Hyperglykämie zu sprechen. Bei ihren Versuchen, die *Dresel* und *Zemmin* bei Gesunden und Diabetikern mit Cholin angestellt haben, gelangten sie zu Resultaten, die von den *Bornstein*schen erheblich abweichen.

Sie fanden nämlich, daß Cholin in Dosen von 0,5—0,75 g, insbesondere bei innerer Darreichung, in der Mehrzahl der Fälle bei Gesunden und Diabetikern eine deutliche Herabsetzung des Blutzuckers hervorruft. In der Diskussion der *Bornstein*schen Befunde bestreitet *Dresel*, daß es eine parasympathische Glykämie geben soll, da nach allem, was wir wissen, der parasympathische Reiz, sei es auf dem Wege der vermehrten Pankreassekretion und des vermehrten Glykogenaufbaus, sei es infolge des vermehrten respiratorischen Stoffwechsels, ein Absinken des Zuckers bewirken muß. Er will die Befunde über Glykämie nur für Pilocarpin gelten lassen, da das Pilocarpin als körperfremde Substanz in größeren Dosen gegeben außer seinem spezifischen parasympathischen Reiz vielleicht noch eine toxische Wirkung auf die Leberzellen ausübt und dadurch zur Glykogenausschüttung führt. Anders aber verhält sich nach seiner Meinung das Cholin, das ja, wie nachgewiesen, eine körpereigene Substanz ist und daher nur seine spezifisch parasympathisch wirkenden Eigenschaften äußert und folglich den Blutzucker herabsetzt. Schließlich läßt sich die Zuckersteigerung nach Pilocarpin auch auf die nach der Injektion entstehende Bluteindickung zurückführen, da die parasympathischen Mittel und insbesondere das Pilocarpin eine lebhafte Speichelsekretion und Durchfälle zur Folge haben. Andererseits sprachen aber die Versuche von *Bornstein* und seinen Mitarbeitern übereinstimmend dafür, daß die parasympathischen Mittel immer eine Blutzuckersteigerung hervorrufen.

Mir wurde daher von Herrn Priv.-Doz. Dr. *Dresel*, dem ich auch hier für seine wertvolle Unterstützung bei Ausführung der Arbeit herzlich danke, die Aufgabe gestellt, die *Wirksamkeit des Cholins und Pilocarpins zunächst am normalen Kaninchen experimentell zu prüfen.*

Zu diesem Zwecke habe ich Cholin. hydrochlor. 10 proz. und in entsprechend geringeren Dosen auch 25 proz. und Pilocarpin 10 proz. den Tieren subcutan injiziert. Das Blut habe ich vor der Injektion und nachher in halbstündlichen Pausen aus der Ohrvene entnommen. Es wurden immer Doppelbestimmungen vorgenommen, deren Werte fast immer gut übereinstimmten. Die Zuckerbstimmung habe ich nach der von *H. C. Hagedorn* und *B. Norman Jensen* angegebenen Methode in der von *Dresel* und *Rothmann* beschriebenen Modifikation ausgeführt. Diese Methode beruht bekanntlich auf der Reduktion des Ferrikaliumcyanids durch Zucker. Die Tiere, die nicht gefesselt wurden, zeigten nach der Injektion keine Unruhe und wurden nur zur Blutentnahme aus ihrer Kiste geholt. 10—15 Min. nach der Injektion insbesondere von Pilocarpin stellten sich Speichelfluß und mehr oder weniger starke Peristaltik und Durchfälle ein, was aber bei kleineren Cholindosen oft nicht der Fall war. Die Dosen variierten je nach Gewicht des Tieres zwischen 1—3 ccm 10% Cholin. hydrochlor. und 1—1,5 ccm Pilocarpin. Es seien zunächst die Werte bei den Cholinversuchen angeführt:

Tabelle 1. *Cholin am normalen Kaninchen.*

	vorher	↓ nach $^1/_2$ Std.	1 Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.
1	0,097	0,1	0,12	0,12	0,094	0,092
2	0,081	0,085	0,09	0,093	0,087	0,085

1. Kan. $2^1/_2$ kg. ↓ = Injektion von 1 ccm 25% Cholin bzw. 2 ccm 10%.
2. Wie oben.

Um genauer die Stärke der Bluteindickung nach Cholin festzustellen, habe ich in einem dritten Versuch bei jedesmaliger Blutentnahme auch die Erythrocyten gezählt und den Hämoglobingehalt bestimmt.

Tabelle 2. *Cholin am normalen Kaninchen.*

		vorher	↓ nach $^1/_2$ Std.	1 Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.
3	Blutzucker .	0,071	0,075	0,08	0,082	0,077	0,075
	Hb	71%	80%	83%	77%	71%	
	Erythroc. . .	5,680	6,640	6,082	5,808	5,600	5,400

3. Kan. $2^1/_2$ kg. ↓ = 2 ccm 10% Cholin.

Dabei waren keine merkbare Salivation und keine Durchfälle vorhanden.

Wir sehen in diesen Versuchen nur eine geringe Steigerung des Blutzuckers, die 10—15% des Ursprungswertes beträgt. Die Steigerung beginnt schon während der ersten $^1/_2$ Std., erreicht ihren höchsten Wert nach 1—$1^1/_2$ Std. und geht nach $2^1/_2$ Std. allmählich fast bis auf den Anfangswert zurück. Aus Tabelle 2 ist zu sehen, daß zusammen mit dem Zucker auch die Zahl der Erythrocyten und entsprechend auch der Hb-Gehalt ansteigen, prozentual etwa in gleichem Maße wie der Blutzucker. Der Höhepunkt der Bluteindickung fällt aber nicht ganz mit dem des Blutzuckers zusammen, und zwar steigen die Zuckerwerte nach $1^1/_2$ Std. noch weiter an, während die Bluteindickung schon im Zurückgehen ist.

Viel stärker war die *Wirkung von Pilocarpin* auf den Blutzucker.

Tabelle 3. *Pilocarpin am normalen Kaninchen.*

		vorher	↓ nach $^1/_2$ Std.	1 Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.
4	Blutzucker	0,082	0,11	0,152	0,16	0,165	0,132
	Hb	71%	82%	76%	78%	72%	72%
	Erythroc. (Mill.) . .	5,28	6,0	6,08	5,68	5,12	5,4

Versuch 4. Kan. 2 kg. ↓ = Injektion von 1,5 ccm Pilocarpin.
Bemerkung: Starke Durchfälle und Speichelfluß.

Der Blutzucker steigt hier dauernd von der ersten $^1/_2$ Std. an und erreicht den höchsten Wert nach 2 Std., um danach etwas abzusinken; aber auch nach $2^1/_2$ Std. übersteigt er noch bedeutend den Anfangswert. Auch hier geht die Hb-Zunahme viel früher zurück. Beim Cholin dagegen war die Glykämie viel schwächer und auch flüchtiger, so daß nach $2^1/_2$—3 Std. gewöhnlich der Zuckeranstieg völlig zurückgegangen war.

Diese Versuche ergaben also, daß *Pilocarpin und* — wenn auch in viel geringerem Grade und erst bei größeren Dosen — *auch Cholin beim Kaninchen eine Hyperglykämie erzeugen.* Es entstand nun die Frage, ob nicht Cholin und Pilocarpin außer ihrer parasympathischen Wirkung auch noch die Nebennieren angreifen und dort Adrenalinausschüttung bewirken, welches dann die Hyperglykämie hervorbringt. In seiner Arbeit über „Adrenalin und Kreislauf" spricht *P. Trendelenburg* die Meinung aus, daß die Markzellen der Nebennieren abweichend von den anderen sympathisch versorgten Organen auf sympathische Reizung durch Adrenalin nicht reagieren. Denn während alle anderen vegetativ versorgten Organe durch das Adre-

nalin im Sinne einer sympathischen Reizung erregt werden, wird die Nebennierensekretion keinesfalls verstärkt. „Nach *Dale* und *Laidlav* (Journ. of physiol. 45, 1. 1912/13) sollen sich die Nebennieren gegen Gifte des vegetativen Nervensystems so benehmen, als ob sie vom nichtsympathischen Teil des vegetativen Systems innerviert würden: Pilocarpin wirft kreislaufwirksame Adrenalinmengen aus."

Wenn das der Fall sein soll, so ergab sich die zweite Frage, ob *der Reiz der Nebenniere auf zentralnervösem Wege über die Splanchnici vor sich geht, oder ob er auf dem Blutwege peripher das sympathische System der Leber und Nebennieren in Erregung versetzt.* Zur Entscheidung dieser Frage wurden an einigen Kaninchen vor den Versuchen die Splanchnici operativ durchschnitten. Die Operation wurde nach der von *O. Schultze* beschriebenen Methode von der eröffneten Bauchhöhle aus vorgenommen. Die Tiere erholten sich schon am 2. Tage. Die Versuche wurden mit Einschaltung von 2- bis mehrtägigen Pausen vom 5. bis zum 30. Tage nach der Operation angestellt.

Um nun die volle Sicherheit zu haben, daß beide Splanchnici durchschnitten wurden, habe ich den Blutzucker vor und nach Injektion von 0,5 Coffein bestimmt. Bekanntlich fällt die nach Coffeininjektion gewöhnlich eintretende Hyperglykämie nach Splanchnicotomie aus. Zum Vergleich habe ich dieselbe Bestimmung auch beim normalen Tier ausgeführt. Die Resultate sind in Tabelle 4 angegeben.

Tabelle 4. *Coffein beim norm. und beim splanchnicotomierten Kaninchen.*

	vorher	↓ nach $^1/_2$ Std.	1 Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.
1	0,089	0,09	0,094	0,089	0,089	0,09
2	0,062	0,077	0,085	0,083	0,073	
3	0,083	0,088	0,104	0,101	0,099	0,101

1. Operiertes Tier
2. Normales Tier ↓ = 0,5—0,7 Coffein 4,0/20,0.
3. Normales Tier

Während wir also beim normalen Tier während der ersten 2 Std. nach Injektion eine Erhöhung von über 25% des Anfangswertes beobachten, bleiben die Zuckerwerte beim operierten Tier unverändert. Bei den folgenden Versuchen wurden den Tieren 2 ccm 10% Cholin bzw. 1 ccm Pilocarpin subcutan injiziert und die Versuchsanordnung genau wie früher beim gesunden Kaninchen eingehalten. Ebenso wurden bei 2 Versuchen Hb-Gehalt und Erythrocytenzahl bestimmt.

In den Versuchen 1 und 2 sehen wir nach Cholin einen deutlichen Zuckeranstieg, der nach 20—30 Min. anfängt und nach $1^1/_2$ Std. Werte von 25% Steigerung erreicht. Ebenso tritt der Höhepunkt der Hb-Zunahme schon nach 1 Std. ein, und die Bluteindickung nimmt später allmählich ab. Dagegen läßt Versuch 3 keine deutliche Glykämie er-

Tabelle 5. *Cholin beim splanchnicotomierten Kaninchen.*

		vorher	↓ nach $^1/_2$ Std.	1 Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.
1	Blutzucker	0,064	0,073	0,077	0,086	0,085	0,082
2	Blutzucker	0,067	0,071	0,079	0,082	0,077	0,08
	Hb.	62%	76%	74%	68%	62%	62%
	Erythroc. (Mill.) . .	4,712	5,36	5,3	5,2	4,8	4,72

1. = Splanchn. Kan. $1^1/_2$ kg. ↓ = 2 ccm 10% Cholin.
2. = Splanchn. Kan. $1^1/_2$ kg.

Bemerkung: Sehr starke Durchfälle und Speichelfluß.

Tabelle 6. *Cholin beim splanchnicotomierten Kaninchen.*

		vorher	↓ nach $^1/_2$ Std.	1 Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.
3	Blutzucker	0,092	0,094	0,095	0,095	0,11	0,1
	Hb.	52%	52%	58%	58%	59%	
	Erythroc. (Mill.) . .	4,56	4,4	5,144	5,1	5,184	

3. = Splanchn. Kan. $2^1/_2$ kg. ↓ = 2 ccm 10% Cholin.

Bemerkung: Mäßige Speichelsekretion und nur wenig Durchfälle.

kennen. Das Tier war aber 1 kg schwerer als das erstere und hat dieselbe Dosis erhalten. Unter Berücksichtigung der recht deutlichen Bluteindickung muß in diesem Falle sogar ein Absinken des Blutzuckers angenommen werden.

Eindeutiger sind die Resultate nach Pilocarpininjektion. In einem Versuch wurde auch hier die Eindickung des Blutes verfolgt.

Tabelle 7. *Pilocarpin beim splanchnicotomierten Kaninchen.*

		vorher	↓ nach $^1/_2$ Std.	1 Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.
	Blutzucker	0,076	0,08	0,092	0,094	0,099	0,11
	Blutzucker	0,08	0,08	0,089	0,091	0,097	0,1
5	Hb.	56%	67%	64%	57%	56%	57%
	Erythroc. (Mill.) . .	4,624	5,68	4,88	4,88	4,78	4,64

4. Splanchn. Kan. $1^1/_2$ kg. ↓ = 1 ccm Pilocarpin.
5. Splanchn. Kan. 2 kg. ↓ = 1 ccm Pilocarpin.

Bemerkung: Starke Durchfälle + Salivation.

Hier beträgt der Zuckeranstieg, der nach 1 Std. beginnt und erst nach 2—$2^1/_2$ Std. seinen Höhepunkt erreicht, ca. 30—50% des Anfangswertes. Übersehen wir diese Befunde beim splanchnicotomierten Tier und vergleichen sie mit den obigen am normalen Tier, so können wir keinen irgendwie wesentlichen Unterschied bei der Zuckersteigerung feststellen. Nur war die Glykämie nach Pilocarpin beim gesunden Kaninchen viel ausgesprochener und betrug 100%. Dagegen vermissen wir diesen graduellen Unterschied nach Cholin.

Wir gelangen also zu dem Schluß, daß sowohl Cholin als auch Pilocarpin in genügend großer Dosis auch beim splanchnicotomierten Tier eine deutliche Hyperglykämie hervorbringen. Somit ist es bewiesen, daß,

wenn die Parasympathicusgifte das sympathische System der Leber und der Nebennieren reizen sollen, dies jedenfalls nicht zentral über die Nn. splanchnici erfolgen kann. Es zeigte sich ferner bei diesen Versuchen, daß die parasympathischen Mittel beim operierten Tier viel stärkere Peristaltik, Diarrhöen und Speichelfluß verursachten, als es beim gesunden Kaninchen der Fall war. Die Vaguswirkung kommt hier wegen der Ausschaltung der zentralsympathischen Impulse viel stärker zur Geltung.

Nach diesen Ergebnissen blieb noch die andere Frage zu beantworten, *ob nicht Cholin und Pilocarpin dadurch die Glykämie erzeugen, daß sie die peripheren Endigungen der sympathischen Nerven in der Leber und Nebenniere erregen.* Um diese Frage aufzuklären, wurde den Tieren vor der Cholin- bzw. Pilocarpininjektion Ergotamin subcutan injiziert. Nach *Dale* wirkt das Ergotamin — ein aus dem Mutterkorn gewonnenes Gift — in der Weise, daß es die Endigungen der eine Erregung auslösenden sympathischen Fasern lähmt, die hemmenden sympathischen Fasern aber unbeeinflußt läßt. Als sympathicuslähmendes Mittel wurde das von der Firma *Sandoz-Basel* als Gynergen in den Handel gebrachte Präparat angewandt. Jede Ampulle enthält 1 ccm Gynergen = 0,5 Ergotamin. Um die Wirkung des Ergotamins auf den Blutzucker kennen zu lernen, habe ich zuerst an gesunden und splanchnicotomierten Tieren je nach Gewicht 1—2 Ampullen Gynergen subcutan injiziert und den Blutzucker in der üblichen Weise vor und nach der Injektion bestimmt. Die Resultate zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8. *Ergotamin beim gesunden und splanchnicotomierten Kaninchen.*

	vorher	↓ nach $^1/_2$ Std.	1 Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.
1	0,112	0,129	0,129	0,123	0,135	0,138
2	0,054	0,039	0,041	0,041	0,053	0,065
3	0,07	0,054	0,066	0,057	0,057	0,061

1. Ges. Kan. $2^1/_2$ kg. ↓ = 2 ccm Gynergen.
2. Oper. Kan. 1700 g. ↓ = 1 ccm Gynergen.
3. Oper. Kan. $1^1/_2$ kg. ↓ = 1 ccm Gynergen.

Aus diesen Versuchen ergibt sich die bemerkenswerte Tatsache, daß *das normale und das splanchnicotomierte Tier hinsichtlich ihres Blutzuckers auf Ergotamin entgegengesetzt reagieren.* Das Ergotamin ruft beim normalen Kaninchen eine deutliche Hyperglykämie hervor, die mit der ersten $^1/_2$ Std. anfängt, allmählich höher steigt und nach $2^1/_2$ Std. noch auf der Höhe bleibt, während beim operierten Kaninchen schon nach 20—30 Min. ein Absinken des Blutzuckers einsetzt, der nach $^1/_2$ Std. seinen tiefsten Wert zeigt und dann innerhalb 2—$2^1/_2$ Std. unter kleinen Schwankungen der Kurve nach oben und nach unten zur Norm zurückkehrt. Dieser Gegensatz wurde auch in den nachfolgenden Versuchen vollkommen bestätigt. Daß beim splanchnicoto-

mierten Tier, bei dem die zentralen sympathischen Impulse fehlen, nach Ergotamin eine Hypoglykämie eintritt, während beim normalen Tier eine Hyperglykämie zu beobachten ist, läßt sich vielleicht so erklären, daß bei erhaltenem Tonus im sympathischen System die gleiche Dosis Ergotamin zunächst noch eine Reizung verursacht. Nach Ausschaltung der zentralen Impulse des Sympathicus ist die Dosis jedoch groß genug, sofort eine Lähmung an der Zelle zu bewerkstelligen. Bei der vollkommenen Ausschaltung seines Antagonisten gewinnt also der Vagus die Oberhand, und es tritt vorübergehend Hypoglykämie ein.

Nachdem die Wirkung des Ergotamins auf den Zuckerstoffwechsel festgestellt war, kombinierte ich die Versuche und injizierte $^1/_2$ Std. nach der Gynergeneinspritzung das Cholin. Die Versuche am normalen Kaninchen ergaben:

Tabelle 9. *Ergotamin + Cholin beim normalen Kaninchen.*

	vorher	↓nach $^1/_2$ Std.‡	1 Std.	1 Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.
1	0,085	0,091	0,085	0,08	0,084	0,08	0,081
2	0,085	0,099	0,117	0,146	0,171	0,165	0,166

1. Ges. Kan. $3^1/_2$ kg. ↓ = 1 ccm Gynergen,
‡ = 1,5 ccm 25% Cholin.
Bemerkung: Keine Durchfälle.
2. Ges. Kan. $2^1/_2$ kg. ↓ = 2 ccm Gynergen,
‡ = 2 ccm 25% Cholin.
Bemerkung: Sehr starke Durchfälle während 1 Std., anhaltender Speichelfluß während 2 Std.

Im Versuch 1 waren die gegebenen Dosen für das $3^1/_2$ kg schwere Kaninchen zu klein und riefen keine merkbare Änderung der Zuckerwerte hervor. Im Versuch 2 injizierte ich größere Dosen von beiden Präparaten. Schon nach der Ergotamininjektion läßt sich der Zuckeranstieg erkennen, was die obenangeführten Ergebnisse bestätigt. Nach Cholin steigen die Zuckerwerte äußerst hoch an, so daß noch $2^1/_2$ Std. nach der zweiten Injektion die Steigerung etwa 100% des Anfangswertes beträgt. Vergleichen wir damit die Werte, die wir beim splanchnicotomierten Kaninchen erhielten:

Tabelle 10. *Ergotamin + Cholin beim operierten Kaninchen.*

	vorher	↓nach $^1/_2$ Std.‡	$^1/_2$ Std.	1 Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.
1	0,085	0,079	0,078	0,082	0,075	0,091	0,095
2	0,075	0,055	0,06	0,063	0,05	0,046	0,048
3	0,04	0,021	0,058	0,043	0,056	Exitus	

1. Oper. Kan. 1 kg ↓ = 1 ccm Ergotamin. ‡ = 1 ccm 25% Cholin.
Bemerkung: Keine Durchfälle.
2. Oper. Kan. 1 kg. ↓ = 1 ccm Ergotamin. ‡ = 1 ccm 25% Cholin.
Bemerkung: Sehr starke Durchfälle nach Cholininjektion.
3. Oper. Kan. 1700 g. ↓ = 1 ccm Ergotamin. ‡ = 1,5 ccm 25% Cholin.
Bemerkung: Äußerst starke Durchfälle und Salivation. Tier stirbt 2 Std. nach der Cholininjektion.

In allen drei Versuchen sehen wir wieder die Tendenz des Blutzuckers beim splanchnicotomierten Tier, nach Ergotamin zu sinken. So tritt in den Versuchen 2 und 3 eine Herabsetzung um 25—50% ein. Im Versuch 1 schwanken die Zuckerwerte innerhalb der Fehlergrenzen der Methode. In den Versuchen 2 und 3 ist die Zuckerkurve nach Cholininiektion größeren Schwankungen nach oben und nach unten ausgesetzt. Es macht den Eindruck, als wenn diese Schwankungen durch den Wettkampf der beiden einander entgegengesetzt wirkenden Mittel bedingt seien. Jedenfalls ergeben die Versuche deutlich, daß auch nach Lähmung der sympathischen Nervenendigungen beim splanchnicotomierten Tier das Cholin in größeren Dosen keine Hypoglykämie hervorbringen kann, ja, vielleicht der herabsetzenden Wirkung des Ergotamins in irgendeiner Weise entgegenwirkt. Die nach Cholininiektion eingetretenen Senkungen in den Versuchen 2 und 3 lassen sich leicht auf die Ergotaminwirkung zurückführen.

Wir können demnach die Vermutung, daß die Hyperglykämie nach Cholin und Pilocarpin durch zentrale oder periphere Reizung des Sympathicus zustandekommt, nicht mehr aufrechterhalten. Im selben Sinne sprechen auch die Befunde von *Bornstein*, wonach die Parasympathicusgifte auch bei epinephrektomierten Kaninchen und Hunden eine Hyperglykämie erzeugen.

Es wäre möglich, daß größere Dosen von Cholin und Pilocarpin durch toxische Schädigung der Leberzellen eine Glykogenmobilisation verursachen. Bleibt diese toxische Wirkung z. B. bei ganz kleinen Dosen aus, so kann unter Umständen durch Vaguswirkung eine Hypoglykämie entstehen. So ließen sich die Befunde von *Dresel* und *Zemmin*, die dem Menschen nur 0,5 g Cholin gaben, d. h. im Durchschnitt nicht mehr als 0,01 g pro kg, mit den Befunden über die nach größeren Dosen beim Tier auftretende Hyperglykämie in Einklang bringen.

Zusammenfassung.

1. Durch unsere Versuche konnten wir die Befunde *Bornsteins* bestätigen, daß Pilocarpin und in geringerem Grade auch Cholin beim Kaninchen nach subcutaner Injektion größerer Dosen eine Hyperglykämie hervorruft.

2. Durch Splanchnicotomie konnte der Zuckeranstieg nicht verhindert werden.

3. Auch nach völliger Ausschaltung der zentralen und peripheren sympathischen Reize konnten wir nach größeren Dosen von Cholin keine Herabsetzung des Blutzuckers feststellen.

4. Ergotamin bewirkt beim gesunden Tier in der angewandten Dosis eine Hyper-, beim splanchnicotomierten eine Hypoglykämie.

5. Wir führen die Hyperglykämie nach größeren Dosen parasympathi-

scher Mittel auf ihre toxische Schädigung der Leberzellen zurück; nach ganz kleinen Dosen dieser Mittel kann durch Vaguswirkung eine Hypoglykämie auftreten.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Ascher* und *de Corral:* Zeitschr. f. Biol. **68**. 1915. — [2]) *Aschner:* Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 27. — [3]) *Bertram:* Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 19. — [4]) *Bertram:* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **43**, 1924, I. und II. Mitteil. — [5]) *Bertram* und *Bornstein:* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **37**, 33. 1923. — [6]) *Bornstein:* Biochem. Zeitschr. **114**, 158. 1921. — [7]) *Bornstein* und *Holm:* Biochem. Zeitschr. **135**, 532. 1923. — [8]) *Bornstein* und *Holm:* Biochem. Zeitschr. **132**, 138. 1922. — [9]) *Bornstein* und *Griesbach:* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **37**, 132. 1923. — [10]) *Bornstein* und *Müller:* Biochem. Zeitschr. **126**, 64. 1921. — [11]) *Bornstein* und *Vogel:* Biochem. Zeitschr. **118**, 11. 1921. — [12]) *Bornstein* und *Vogel:* Biochem. Zeitschr. **122**, 274. 1921. — [13]) *Bornstein* und *Vogel:* Biochem. Zeitschr. **126**, 56. 1921. — [14]) *Brugsch, Dresel* und *Lewy:* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **25**, 1921. — [15]) *Dale:* Journ. of physiol. **34**, 163. 1906. — [16]) *Dale:* Zit. nach: Zentralbl. f. Physiol. **30**, 338. 1915 (Journ. of pharmacol. a. exp. therap. **6**, 147). — [17]) *Dresel, K.:* Exp. Untersuchungen zur Anatomie u. Physiol. des peripheren und zentralen vegetativen Nervensystems (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **37**, 37f. 1923). — [18]) *Dresel, K.:* Das vegetative Nervensystem (*Kraus-Brugsch:* Spez. Path. u. Ther. inn. Kr. X, 3). — [19]) *Dresel* und *Lewy:* Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 27. — [20]) *Dresel* und *Peiper:* Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **16**, 1914. — [21]) *Dresel* und *Zemmin:* Biochem. Zeitschr. **139**, 463. 1923. — [22]) *Eiger:* Zentralbl. f. Physiol. **30**, 1915. — [23]) *Elias:* Biochem. Zeitschr. **48**, 120. 1913. — [24]) *Eppinger* und *Heß:* Die Vagotonie (Samml. klin. Abh. Berlin 1910, H. 9 u. 10). — [25]) *Frank* und *Isaak:* Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **7**, 335. — [26]) *Frank, Nothmann* und *Kaufmann:* Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 37. — [27]) *Hagedorn* und *Jensen:* Biochem. Zeitschr. **135**, H. 1/3. — [28]) *Le Heux:* Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **173**, 8. 1919. — [29]) *Hornemann:* Biochem. Zeitschr. **122**, 269. 1921. — [30]) *Kraus* und *Zondek:* Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 36. — [31]) *Müller, L. R.*, und *Greving:* 34. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1922. — [32]) *Pollak:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 376. 1909. — [33]) *Toennissen:* Klin. Wochenschr. 1923, S. 525. — [34]) *Torrez:* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **37**, 123. 1923. — [35]) *Trendelenburg, P.:* Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1921, S. 93 u. 113. — [36]) *Weiland:* Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **147**, 171. 1912. — [37]) *Zondek, S. G.:* Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 50. — [38]) *Zondek, S. G.*, und *Benatt:* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **43**. — [39]) *Zuelzer:* Berlin. klin. Wochenschr. 1907, S. 474. — [40]) *Zuelzer:* Dtsch. med. Wochenschr. 1908, S. 1380.

Lebenslauf.

Ich bin am 15. August 1892 in Krakiai (Litauen) geboren. Nach Besuch der Volksschule kam ich auf die Talmudschule zu Kowno und studierte die alt- und neuhebräische Literatur. Zu gleicher Zeit suchte ich mich auch in den allgemeinen Lehrfächern zu vervollkommnen. Mit meinem 18. Lebensjahre wurde ich an der „Hochschule für jüdische Wissenschaft" zu Odessa aufgenommen, in der ich bis zum Jahre 1915 eine Ausbildung in den allgemeinen und jüdischen Gegenständen erhielt.

In den Kriegsjahren widmete ich mich der Lehrertätigkeit und absolvierte in Wilna einen pädagogischen Kursus. Im Sommer 1920 legte ich die Reifeprüfung am „Jüdischen Realgymnasium" zu Kowno ab und wurde im November desselben Jahres an der Universität Berlin immatrikuliert, an der ich im Sommer-Semester 1923 die Ärztliche Vorprüfung und im Herbst 1925 das Examen rigorosum bestanden habe.